

Glucagon

Stand Juni 2016

S. Schnorf-Huber, C. Reichert, C. Rauber-Lüthy

- Beschreibung:** Polypeptidhormon, 29 AS, MG 3482.83 Dalton.
CAS - 16941-32-5.
Definition und Herkunft (vgl. Pharmacopöe): Tierpankreas-Extrakt (Rind, Schwein)! Zusammensetzung human vs. tierisch; gentechnologisch aus Hefezellen.
Weisses oder wenig gefärbtes, nahezu geschmackloses, feines Pulver. Praktisch unlöslich im Wasser. Löslich in verdünnten Alkalien und Säuren. Praktisch unlöslich in den meisten organischen Lösungsmitteln. Aufbewahrung in luftdichten Containern bei Temperaturen unter 8°C (11). Glucagon ist als Monographie in der Ph. Eur. aufgeführt.
- Primäre Wirkungen:** Erhöhung der Blutglucose (Stimulierung der Gluconeogenese, Glycogenolyse).
Pos. inotrop, pos. chronotrop, (betarezeptorunabhängig).
- Indikationen:** Vergiftungen mit: Betablocker als weitere Massnahme bei (als Antidot) therapierefraktären Symptomen (18)
- Verfügbarkeit:** Spitalapotheken (Schweizerische Antidotliste: Grundsoriment für Spitäler)

Physiologie:

Glucagon wird im Pankreas in den alpha-Zellen gebildet. Insulin und Somatostatin bewirken eine Hemmung der Ausschüttung. Stress, Hunger, Hypoglykämie, Sympatikusregung (β_2 -Rezeptoren) führen zu einer Mobilisation von Glucagon und somit zur Gluconeogenese, Lipolyse und Glycogenolyse (7). Glucagon hat einen positiven inotropen und positiven chronotropen Effekt, der betarezeptorunabhängig ist.

Pharmakodynamik:

Glucagon bindet an der äusseren Zellmembran an einen 60 kDa Glycoproteinrezeptor (Beta-Rezeptoren-unabhängig). Die Aktivierung dieses Rezeptors führt über das G_s Protein in der Zelle zur Stimulation der Adenylcyclase, welche die Umwandlung von intrazellulärer ATP zu cyclischem AMP



stimuliert (vor allem in der Leber, im Fettgewebe und im Herzmuskel). cAMP beschleunigt die Phosphorylierung der L-Typ-Ca-Kanäle, weshalb es zu einem vermehrten Ca-Einstrom in die Zelle kommt (6). Erhöhte intrazelluläre Ca-Konzentrationen führen zu einer Zunahme der Kontraktilität der Herzmuskelzelle (inotroper Effekt). Die hohe Dichte von L-/T-Typ- Ca-Kanälen in den Purkinje- und sinoatrialen Zellen erklärt möglicherweise den positiven chronotropen Effekt. Die Wirkungsweise wird von der Menge des zirkulierenden ionisierten Calciums und dem Grad der Herzinsuffizienz beeinflusst (3). Eine Hyper-/Hypokalzämie verhindert den maximal möglichen chronotropen Effekt.

Die exogene Gabe bewirkt eine Verbesserung der Myokardfunktion und eine Herzfrequenzsteigerung, verursacht aber kaum Dysrhythmien (3).

Die Wirkung von Glucagon ist umso geringer je ausgeprägter eine vorbestehende Herzinsuffizienz (3,4) ist und sie ist abhängig von einer normalen Calciumhomöostase.

Glucagon bewirkt ausserdem die Relaxierung der glatten Muskulatur im unteren Ösophagus-sphinkter und im Übrigen gastrointestinalen Trakt (3, 7).

Pharmakokinetik:

Relative Bioverfügbarkeit bei intranasaler und i.m. Gabe ca 30% (11). Verteilungsvolumen 0.19-0.25 L/kg (12). Wirkungseintritt nach i.v. Gabe (0.2-0.5 mg): 1 Min., Wirkungsdauer ca. 5-20 Min.; Wirkungseintritt nach i.m. Gabe (1-2 mg): nach 5-15 Min., Wirkungsdauer ca. 10-40 Min. (13). Elimination vorwiegend über die Leber, Niere und das Plasma (10). Die Eliminations-HWZ im Plasma beträgt 3-6 Min. (proteolytische Enzyme).

Anwendung als Antidot:

Erwachsene: initial 50 µg/kg Körpergewicht i.v. (max. 5-10 mg) über 15 Min. in 5% Glucose, gefolgt von einer Dauerinfusion von 2-5 mg/h.

CAVE: Ausfällung von Glucagon in der Infusionslösung ist möglich, deshalb Glucagon-Glucose-Lösung regelmässig kontrollieren und keine grossen Mengen der Infusionslösung zubereiten. (siehe auch Abschnitt Haltbarkeit)

Kinder: initial 50-150 µg/kg i.v über 15 Min., gefolgt von einer Dauerinfusion von 50 µg/kg/h. Klinisch kontrollieren, bei einer Besserung der Symptomatik die Dosis langsam ausschleichen (bis 48 h werden mit wenig Nebenwirkungen ertragen).

CAVE: Ausfällung von Glucagon in der Infusionslösung ist möglich, deshalb Glucagon-Glucose-Lösung regelmässig kontrollieren und keine grossen Mengen der Infusionslösung zubereiten. (siehe auch Abschnitt Haltbarkeit)

Unerwünschte Wirkungen:

Nausea, Erbrechen, Hyperglykämie, Hypokaliämie, muskuläre Schwäche, generalisierte allerg. Reaktionen (Produkt wird aus Rind/Schweinepankreas gewonnen oder biotechnologisch aus Hefezellen), arterielle Hypertonie (Katecholaminausschüttung, Cave: Phäochromozytom).

Bei fehlender Glykogenreserve ist keine Wirkung auf eine Glukosefreisetzung zu erwarten (Alkoholismus, Mangelernährung, Fasten).

Interaktionen:

Insulin: Antagonisiert die Glucagonwirkung.



Haltbarkeit:

Die zubereitete Lösung sollte sofort verwendet werden (13), da Glucagon in wässriger Lösung nicht stabil ist und es zur Ausfällung und Bildung von Fibrillen kommen kann (14,15). Gemäss Shephard (16) kann die zubereitete Lösung bei 5°C für 48h aufbewahrt werden. In der Literatur ist ein Fall beschrieben, in dem es bei Verabreichung von Glucagon als Infusion über mehrere Stunden wegen Ausfällung zu einem Stopp der Infusionspumpe kam (17).

Produkte in der Schweiz:

GlucaGen Novo Nordisk®, NOVO NORDISK, 1 Ampulle zu 1mg und Injektionsspritze Aqua ad iniectionem 1ml als Lösungsmittel. Packungsgrößen: 1 und 10 Ampullen.

Referenzen:

1. **Love** JN, Howell JM. Glucagon therapy in the treatment of symptomatic bradycardia. *Ann Emerg Med* 1997, 29, 181-3.
2. **Pollack** CV Jr. Utility of glucagon in the emergency department. *J Emerg Med* 1993, 11, 195-205.
3. **Farah** A. Glucagon and the circulation. *Pharmacol Rev* 1983, 35, 181-217.
4. **Gold** HK et al. Effects of experimental heart failure on the capacity of glucagon to augment myocardial contractility and activate adenylyl cyclase. *J Clin Invest* 1970; 49, 999-1006.
5. **Chernow** B et al. Glucagon: endocrine effects and calcium involvement in cardiovascular actions in dogs. *Circ Shock* 1986; 19, 393-407.
6. **Méry** PF et al. Glucagon stimulates the cardiac Ca²⁺ current by activation of adenylyl cyclase and inhibition of phosphodiesterase. *Nature* 1990, 345, 158-61.
7. **Thoma** M. Use of glucagon for removal of an orogastric lavage tube. *Am J Emerg Med* 1995, 13, 219-22.
8. **Hasselblatt** A, Panten U. Glucosestoffwechsel. In: Forth N et al. (Hrsg.). *Allgemeine und spezielle Pharmakologie und Toxikologie* (8. Auflage), Urban und Fischer, München 2001, p 668-70.
9. **Ellenhorn** MJ (ed.). *Ellenhorn's Medical Toxicology*. (2nd ed.), Williams & Wilkins, Baltimore, 1997, p 98-9.
10. **Davis** S, Granner D. Insulin, oral hypoglycemic agents, and the pharmacology of the endocrine pancreas. In: Hardman JG et al (eds.). *Goodman & Gilman's The pharmacological basis of therapeutics* (9th ed.), McGraw-Hill, New-York 1996, p 1511-12
11. **Parfitt** K (ed.). *Martindale. The Complete Drug Reference* (32th ed.). Pharmaceutical Press, London 1999.
12. **Toll** LL, Hurlbut KM (eds.): *Poisindex® System*. Micromedex Inc., Englewood 2001.
13. Fachinformation GlucaGen Novo Nordisk®. www.swissmedicinfo.ch. Zugriff 23.10.2015..
14. **Beaven** GH, Gratzler WB, Davies HG. Formation and structure of gels and fibrils from glucagon. *Eur J Biochem* 1969;11(1):37-42.
15. **Steiner** SS, Li M, Hauser R, Pohl R. Stabilized glucagon formulation for bihormonal pump use. *J Diabetes Sci Technol* 2010;4(6):1332-7.
16. **Shepherd** G. Treatment of poisoning caused by beta-adrenergic and calcium-channel blockers. *Am J Health Syst Pharm* 2006;63(19):1828-35.
17. **Lao** Y, Heyerdahl F. Chemical instability of glucagon when given as a continuous infusion. *Clin Toxicol* 2015;53(4):253.
18. **Graudins** A, Lee HM, Druda D. Calcium channel and beta-blocker antagonist antidotes and adjunct therapies. *Br J Clin Pharmacol* 2016;81(3):453-61.